

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 496 653

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 80 27252**

(54) Nouveaux dérivés aminoalcoyl hétérocycliques, leurs procédés de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 C 87/28; A 61 K 31/135, 31/395;
C 07 D 217/14, 267/14, 401/02, 413/02.

(22) Date de dépôt 22 décembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 25-6-1982.

(71) Déposant : DELALANDE SA, société anonyme, résidant en France.

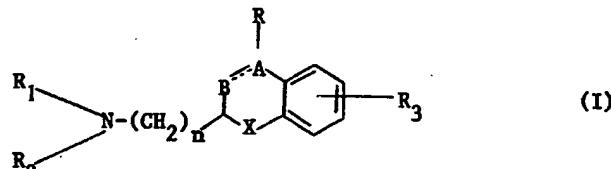
(72) Invention de : Gérard Moinet, Philippe Dostert et Guy Bourgery.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés aminoalcoyl hétérocycliques et plus précisément de nouveaux dérivés des dihydro-3,4 naphtyles, dihydro-3,4 et tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines, dihydro-2,3 et tétrahydro-2,3,4,5 benzoxazépines [1-4], substitués en position -3 par une chaîne aminoalkyle, leur procédé de préparation et leur emploi en thérapeutique.

Ces nouveaux dérivés répondent à la formule générale :



dans laquelle :

- l'enchaînement A==B représente l'un quelconque des motifs suivants : C=CH, C=N, CH-NH, CH-N-COOEt ;
- X représente soit le groupe méthylène (-CH₂-), soit le groupe méthylène-oxy (-CH₂-O-), l'enchaînement A==B ne pouvant toutefois dans ce dernier cas représenter le motif C=CH ;
- R représente soit un groupe phényle, soit, à l'exception du cas où A==B représente le motif C=CH, un groupe pyridinique, cyclohexyle ou phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe alkyloxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ N \\ \backslash \\ R_2 \end{array}$ représente un groupe choisi parmi les suivants : amino, méthylamino, N,N-dialkylamino dont les groupes alkyle comportent chacun de 1 à 4 atomes de carbone, pyrrolidino, pipéridino, morpholino, (méthyl-4)pipérazino ; NR₁R₂ ne pouvant toutefois prendre la valeur amino ou méthylamino quand A==B représente le motif C=CH, quand X = CH₂O ou quand n = 1 ;
- R₃ représente :
 - . soit un atome d'hydrogène,
 - . soit un atome d'halogène, un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyloxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou deux groupes méthoxy, R₃ ne pouvant toutefois être situé en position 8 quand X=CH₂- et l'enchaînement A==B représente le motif C=CH, C=N ou CH-NH, et en position 9 quand X=CH₂O- et l'enchaînement A==B représente le motif C=N ou CH-NH ; et
- n prend la valeur 1, 2 ou 3.

Parmi les composés selon l'invention, on peut notamment citer :

- ceux pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif C=CH, X représente le groupe méthylène, R représente un noyau phényle et NR₁R₂ représente le groupe N(CH₃)₂,
- ceux pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif C=N,

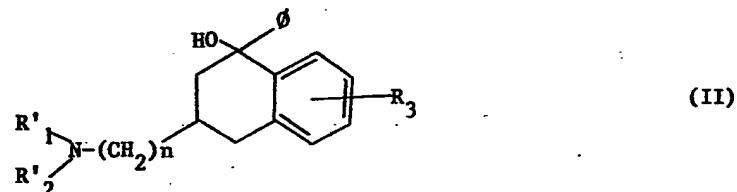
X représente le groupe méthylène $-CH_2-$ et R représente un noyau phényle,

- ceux pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif C=N,
- X représente le groupe méthylèneoxy $-CH_2O-$, et NR_1R_2 représente le groupe $N(CH_3)_2$, ou encore
- ceux pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif CH-NH,
- X représente le groupe méthylène $-CH_2-$ ou méthylèneoxy $-CH_2O-$ et R représente un noyau phényle.

La présente invention vise également les sels d'addition d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I).

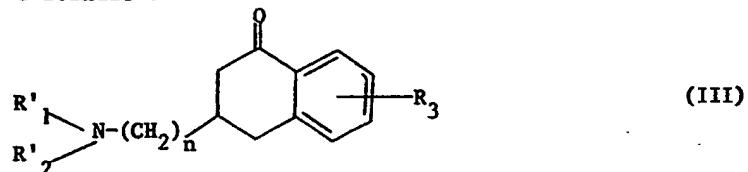
En outre, la présente invention concerne les procédés de préparation des composés de formule (I), procédés exposés ci-après.

A/ Les composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif C=CH, sont obtenus selon un procédé qui consiste à déshydrater, de préférence par un acide minéral en milieu alcoolique, les composés de formule :



dans laquelle $NR'_1R'_2$ représente un groupe N,N-dialkylamino dont les groupes alkyle comportent chacun de 1 à 4 atomes de carbone, pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou (méthyl-4) pipérazino, n et R_3 ayant les mêmes significations que dans la formule (I).

Les composés de formule (II) sont obtenus par condensation, de préférence en milieu éthétré, du dérivé lithié du bromobenzène avec les composés de formule :

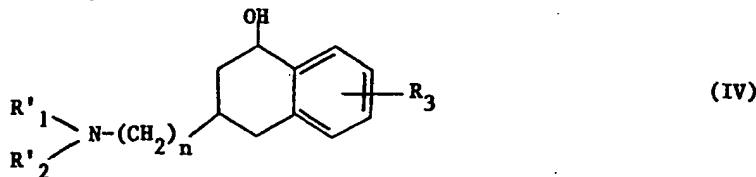


dans laquelle $-N(R'_1R'_2)$, R_3 et n ont les mêmes valeurs que dans la formule (II).

Les composés de formule (III) sont pour leur part obtenus par oxydation, de préférence par le bioxyde de mangénèse (MnO_2) et en milieu chlorofor-

mique, des composés de formule :

5

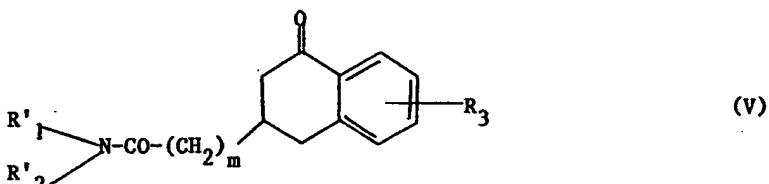


dans laquelle $\begin{matrix} R'1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R'2 \end{matrix}$, R_3 et n ont les mêmes significations que dans la formule (III).

10

Les composés de formule (IV) sont obtenus par réduction, de préférence par l'hydrure double de lithium et d'aluminium et en milieu tétrahydrofurannique, des composés de formule :

15



dans laquelle m prend la valeur 0, 1 ou 2 et $\begin{matrix} R'1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R'2 \end{matrix}$ et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (IV).

20

Les composés de formule (V) sont quant à eux obtenus par réaction dite "BOISSONNAS" des amines de formule :

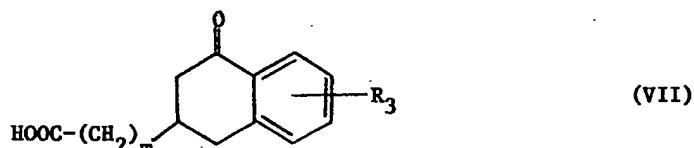


25

où $\text{NR}'_1\text{R}'_2$ a la même signification que dans la formule (V) sur les acides de formule :

30

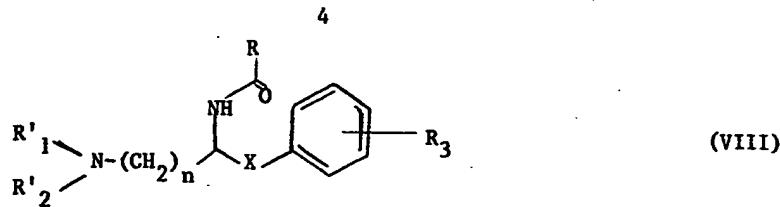
dans laquelle m et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (V).



35

B/ Les composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif C=N et X représente le groupe méthylène $-\text{CH}_2-$ ou méthylèneoxy $-\text{CH}_2\text{O}-$, à l'exception de ceux pour lesquels $\begin{matrix} R \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ représente un groupe amino ou méthylamino, sont obtenus selon un procédé qui consiste à cycliser, de préférence en présence d'oxychlorure de phosphore et dans un solvant inerte tel que le chlorure de méthylène par exemple, les composés de formule :

2496653



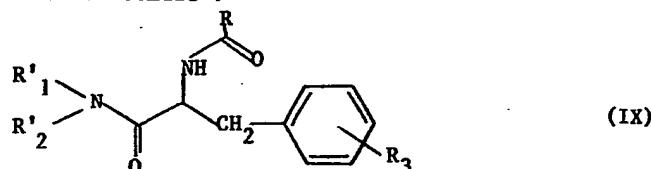
5

dans laquelle NR'; R'2 représente un groupe N,N-dialkylamino dont chacun des groupes alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone, pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou (méthyl-4) pipérazino, n, X, R et R₃ ayant les mêmes significations que dans la formule (I).

10

Les composés de formule (VIII), nouveaux, pour lesquels le couple (n , X) prend la valeur (1, CH_2), sont obtenus par réduction, de préférence par l'hydrure double de lithium et d'aluminium et en milieu tétrahydrofuraneux, des composés de formule :

15

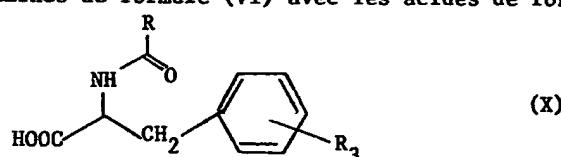


20

dans laquelle R , $-N^1$ et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (VIII).

Les composés de formule (IX), nouveaux, sont obtenus par réaction dite de "BOISSONNAS" des amines de formule (VI) avec les acides de formule :

25



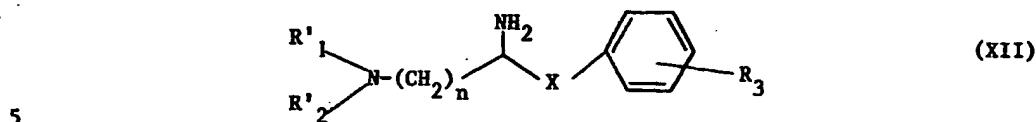
dans laquelle R et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (IX).

Les composés de formule (VIII), nouveaux, pour lesquels le couple (n , X) prend la valeur (2, CH_2), (3, CH_2), (1, CH_2O), (2, CH_2O) ou (3, CH_2O) sont obtenus par action des chlorures d'acide de formule :

35

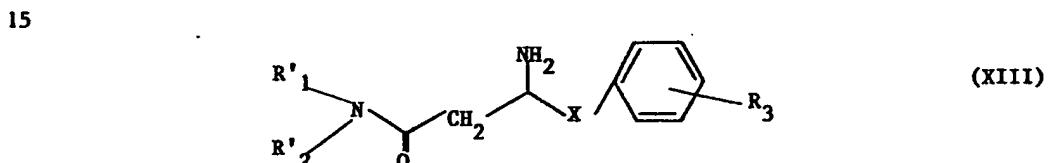


dans laquelle R a les mêmes significations que dans la formule (I), avec les composés de formule :



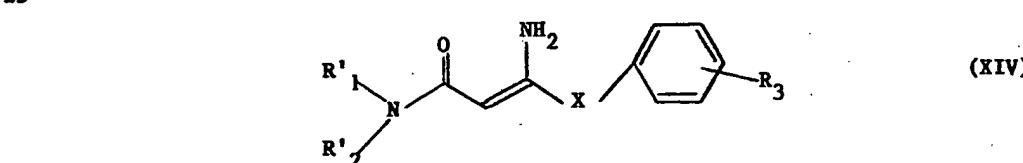
10 dans laquelle n, X, $\begin{array}{c} \text{R}'_1 \\ | \\ \text{N}-\text{(CH}_2\text{)}_n \end{array}$ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (VIII), le couple (n, X) ne pouvant toutefois prendre la valeur (1, CH₂). Cette réaction s'effectue de préférence en milieu tétrahydrofurannique et en présence de triéthylamine.

15 Les composés de formule (XII) pour lesquels n prend la valeur 2 sont obtenus par réduction, de préférence par l'hydrure de lithium et d'aluminium, des composés de formule :



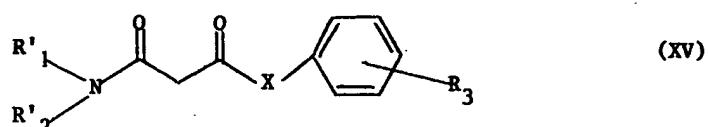
20 dans laquelle X, $\begin{array}{c} \text{R}'_1 \\ | \\ \text{N}-\text{R}'_2 \end{array}$ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XII).

25 Les composés de formule (XIII) sont obtenus, de préférence par réduction par le borohydrure de sodium dans l'acide acétique, des composés de formule :

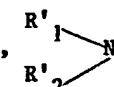


30 dans laquelle X, $\begin{array}{c} \text{R}'_1 \\ | \\ \text{N}-\text{R}'_2 \end{array}$ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XIII).

35 Les composés de formule (XIV) sont obtenus par condensation, de préférence en autoclave et en milieu éthanolique, de l'ammoniac avec les composés de formule :



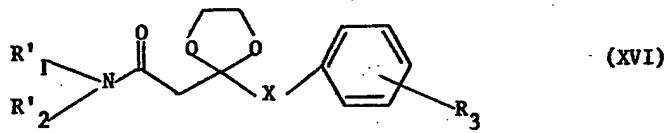
5

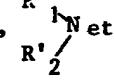
dans laquelle X,  et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XIV).

10

Les composés de formule (XV) sont obtenus par hydrolyse acide, de préférence en milieu acétonique, des composés de formule :

15

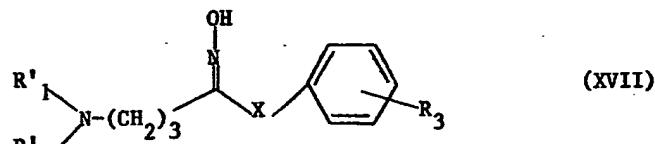


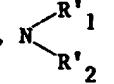
dans laquelle X,  et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XV).

20

Les composés de formule (XII) pour lesquels n = 3, sont obtenus par réduction, de préférence par l'hydrure de lithium et d'aluminium, des composés de formule :

25

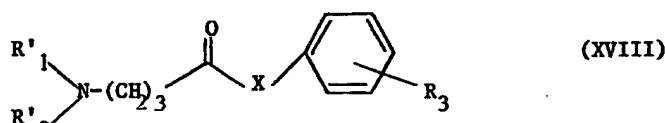


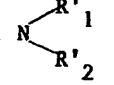
dans laquelle X,  et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XII).

30

Les composés de formule (XVII) sont obtenus par action de l'hydroxylamine sur les composés de formule :

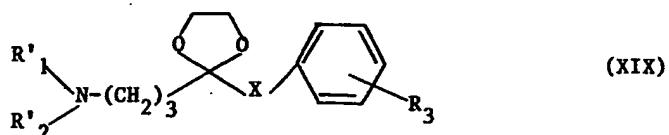
35



dans laquelle X,  et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XVII).

Les composés de formule (XVIII) sont obtenus par hydrolyse acide, de préférence en milieu acétonique, des composés de formule :

5

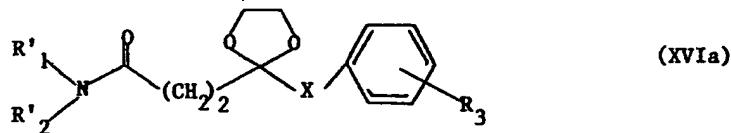


dans laquelle X, $\begin{array}{c} \text{R}'_1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}'_2 \end{array}$ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XVIII).

10

Les composés de formule (XIX) sont obtenus par réduction, de préférence par l'hydrure de lithium et d'aluminium, des composés de formule :

15

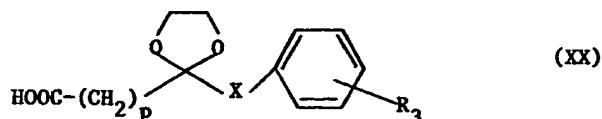


dans laquelle X, $\begin{array}{c} \text{R}'_1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}'_2 \end{array}$ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XIX).

20

Les composés de formules (XVI) et (XVIa) sont obtenus par réaction dite de "BOISSONNAS" des amines de formule (VI) avec les acides de formule :

25

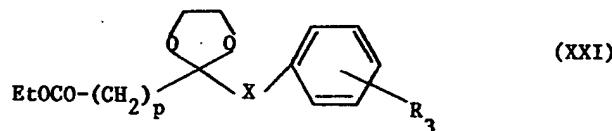


dans laquelle p prend la valeur 1 ou 2, X et R₃ ayant les mêmes significations que dans la formule (XVI) ou (XVIa).

30

Les composés de formule (XX) sont obtenus par saponification des esters de formule :

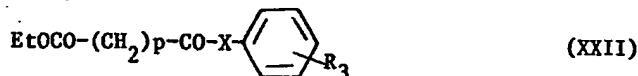
35



dans laquelle X, p et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XX).

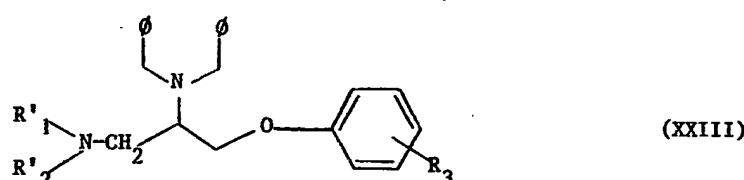
Les esters de formule (XXI) sont quant à eux obtenus par réaction de

l'éthylène glycol en présence d'acide paratoluène sulfonique, sur les céto-esters de formule :



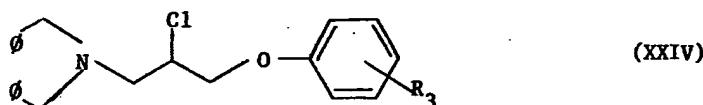
dans laquelle X, p et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XXI).

Les composés de formule (XII), nouveaux, pour lesquels le couple (n, X) prend la valeur (1, CH₂-O) sont obtenus par hydrogénolyse, de préférence en présence de palladium sur charbon, des composés de formule :



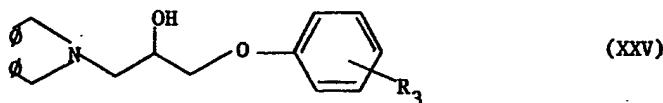
dans laquelle N₁¹ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XII).

Les composés de formule (XXIII) sont obtenus par action en milieu éthanologique des amines de formule (VI) sur les composés de formule :



dans laquelle R₃ a les mêmes significations que dans la formule (XXIII).

Les composés de formule (XXIV) sont obtenus par action du chlorure de thionyle, de préférence en milieu chlorure de méthylène, sur les composés de formule :



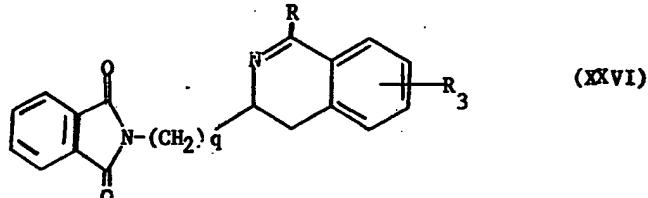
dans laquelle R₃ a les mêmes significations que dans la formule (XXIV).

C/ Les composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A=B représente le motif C=N, X représente le groupe méthylène, n prend la valeur 2 ou 3 et N₁¹ représente un groupe amino ou méthylamino, sont obtenus

par un procédé qui consiste :

- dans le cas où $\text{N}^{\text{R}_1}_{\text{R}_2}$ représente le groupe amino, en une hydrazinolyse des composés de formule :

5

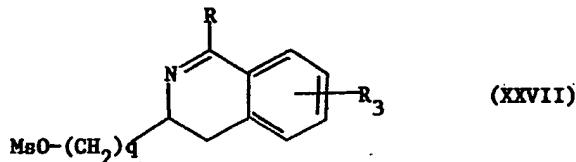


10

dans laquelle q prend la valeur 2 ou 3, R et R₃ ayant les mêmes significations que dans la formule (I),

le composés de formule (XXVI) étant obtenu par condensation du phtalimide avec les composés de formule :

15



20

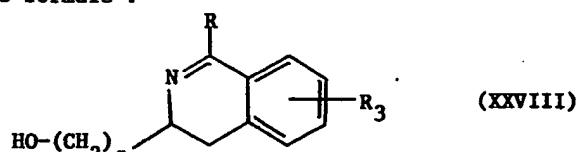
dans laquelle q, R et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XXVI) ; et

- dans le cas où $\text{N}^{\text{R}_1}_{\text{R}_2}$ représente le groupe méthylamino, en une condensation en autoclave de la méthylamine avec les composés de formule (XXVII).

25

Les composés de formule (XXVII) sont obtenus par action du chlorure de mésyle sur les composés de formule :

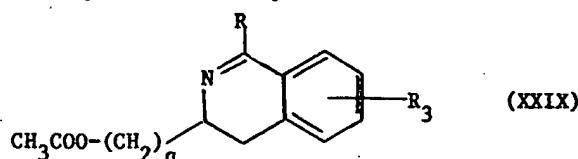
30



dans laquelle q, R et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XXVII).

35

Les composés de formule (XXVIII) sont obtenus par action du carbonate de sodium en milieu méthanolique sur les composés de formule :

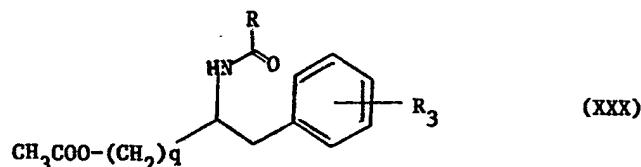


10

dans laquelle q, R et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XXVIII).

Les composés de formule (XXIX) sont obtenus par cyclisation par l'oxychlorure de phosphore des composés de formule :

5

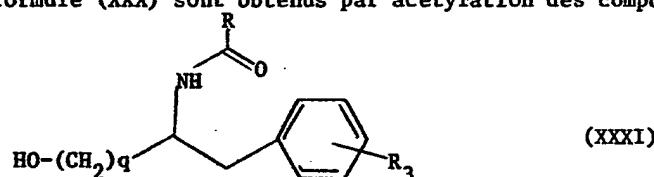


10

dans laquelle q, R et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XXIX).

Les composés de formule (XXX) sont obtenus par acétylation des composés de formule :

15

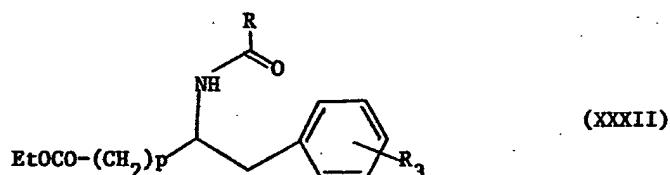


20

dans laquelle q, R et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (XXX).

Enfin, les composés de formule (XXXI) sont obtenus par réduction, de préférence par l'hydrure double de lithium et d'aluminium, des composés de formule :

25

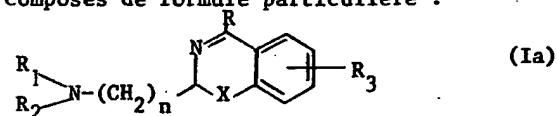


30

dans laquelle p prend la valeur 1 ou 2, R et R₃ ayant les mêmes significations que dans la formule (XXXI).

35

D/ Les composés selon l'invention de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif CH-NH sont obtenus par mise en oeuvre d'un procédé qui consiste en une réduction, de préférence par le borohydrure de sodium, des composés de formule particulière :



11

dans laquelle X, n, $-N^R_1$, R et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I), les 2 composés de formule (Ia) étant préparés conformément aux protocoles décrits aux chapitres B/ et C/ précédents.

5 E/ Les composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A---B représente le motif CH-N-COOEt, sont obtenus selon un procédé qui consiste à condenser le chloroformiate d'éthyle, de préférence en milieu tétrahydrofurannique et en présence de triéthylamine, sur les composés de formule (I) obtenus conformément au protocole décrit au chapitre D/ ci-dessus.

10 Dans le cas où l'enchaînement A---B représente les motifs CH-NH ou CH-N-COOEt, les composés de formule (I) correspondants et préparés selon les protocoles décrits aux paragraphes D/ et E/ précédents, sont des mélanges de 15 diastéréoisomères, dont les couples cis ou trans ont été séparés par chromatographie liquide à moyenne performance (M.P.L.C.).

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemple pour illustrer l'invention.

20 Exemple 1 : Oxalate de diméthylaminométhyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 naphtalène (I)
Numéro de code : 1
1er stade : Diméthylaminocarbonyl-3 téralone-1 (V)

25 A une solution refroidie à 0° C de 9,5 g d'acide (tétrahydro-1,2,3,4, one-4 naphtalène)-2yl carboxylique (VI) et de 7,6 ml de triéthylamine dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 5,7 ml de chloroformiate d'éthyle. Puis après 30 minutes à 0° C, on ajoute lentement 23 g de diméthylamine et on laisse revenir à température ambiante. Puis on évapore le T.H.F., reprend le résidu dans l'eau, extrait au chloroforme, lave avec une solution diluée de soude (1 N), à l'eau, puis avec une solution diluée d'acide chlorhydrique (1 N), sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient ainsi 7,1 g (65 %) du produit attendu, sous la forme d'une huile que l'on cristallise dans l'éther isopropylique. Point de fusion : 190° C.

2ème stade : Diméthylaminométhyl-3 hydroxy-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalène (IV)

35 On laisse agiter à température ambiante pendant 24 heures une suspension de 2 g du composé de formule (V) obtenu au stade précédent et de 0,76 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 200 ml de T.H.F. Puis on hydrolyse à l'aide de sulfate de sodium humide, filtre et évapore le solvant. On obtient une huile [Spectre RMN ($CDCl_3$) ; δ ppm = 7,25, m, 4 protons aromatiques ; 4,8,m, proton en α de -OH ; 3,8,m, 3 protons -OH et deux protons en 2 et 4 ;

12

2,2,m, 11 protons $\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ et trois protons en 2,3 et 4] qui est utilisée brute dans le stade suivant.

3ème stade : Chlorhydrate de diméthylaminométhyl-3 tétralone-1 (III)

On laisse agiter pendant deux heures à température ambiante un mélange de 9,4 g du composé de formule (IV) obtenu au stade précédent et de 110 g de bioxyde de manganèse (MnO_2) dans 600 ml de chloroforme. Puis on filtre, évapore le filtrat et purifie le produit brut obtenu sur une colonne d'alumine. Par élution avec le mélange éther de pétrole (80 %) - Acétate d'éthyle (20 %), on obtient 6,4 g (rendement 69 %) d'un produit que l'on dissout dans l'alcool isopropylique. On ajoute alors de l'éthanol chlorhydrique et filtre le précipité obtenu qui possède les caractéristiques suivantes :

- . Point de fusion : 144° C
- . Poids moléculaire : 239,74
- . Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$
- . Analyse élémentaire :

15

	C	H	N
Calculé (%)	65,12	7,57	5,84
Trouvé (%)	65,24	7,87	6,05

20

4ème stade : Diméthylaminométhyl-3 phényl-1 hydroxy-1 tétrahydro-1, 2,3,4 naphtalène (II)

A une solution de 3 g de lithium dans 10 ml d'éther, on ajoute lentement 23 ml de bromobenzène dans 100 ml d'éther. Puis on ajoute 11 g du composé de formule (III) (sous forme de base) obtenu au stade précédent dans 15 ml de toluène. On évapore l'éther et laisse la solution toluénique au reflux pendant 8 heures. Puis on évapore le solvant et chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine. Par élution avec le mélange éther de pétrole (80 %) - acétate d'éthyle (20 %) on obtient 4 g du produit attendu qui se présente sous la forme d'une huile.

30

- . Rendement : 26 %
- . Spectre RMN (CDCl_3) = 7,3,m, 9 protons aromatiques ; 2,3 à 3,8, m, 6 protons OH et protons en 2,3 et 4 ; 2,3,m, 8 protons en δ de l'amine.

35

5ème stade : Oxalate de diméthylaminométhyl-3 phényl 1 dihydro-3,4 naphtalène (I)

Numéro de code : I

On laisse agiter à température ambiante pendant 20 heures une solu-

tion de 5,5 g du composé de formule (II) obtenu au stade précédent dans 50 ml d'éthanol et 50 ml d'alcool chlorhydrique 4 N. Puis on évapore le solvant, reprend le résidu dans l'eau, basifie à l'aide de soude aqueuse 1 N, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, 5 évapore le solvant, reprend le résidu dans l'acétone et ajoute une solution acétonique d'acide oxalique. On obtient ainsi 3,2 g du composé attendu.

- Rendement : 64 %
- Point de fusion : 100° C
- Poids moléculaire : 353,40
- 10 • Formule brute : $C_{19}H_{23}O_4N$
- Analyse élémentaire :

	C	H	N
15 Calculé (%)	71,37	6,56	3,96
Trouvé (%)	71,44	6,55	3,82

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé de formule (I) de numéro de code 2 figurant dans le tableau I ci-après.

20 Exemple 2 : Chlorhydrate de chloro-5 diméthylaminoéthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (I)

Numéro de code : 18

On porte à 100° C pendant 12 heures, une suspension de 32 g de 25 diméthylamino-1 benzamido-3 orthochlorophényl-4 butane [(VIII), numéro de code 57] dans 350 ml d'oxychlorure de phosphore. Puis on évapore le solvant, reprend le résidu dans l'eau, basifie à l'aide de soude aqueuse concentrée, extrait au chlorure de méthylène, filtre, évapore le filtrat et chromatographie le produit obtenu sur une colonne d'alumine (élution par le chlorure de méthylène). 30 On dissout ensuite le produit obtenu dans l'éther, ajoute de l'éthanol chlorhydrique et filtre le précipité formé.

- Rendement : 57 %
- Point de fusion : 200° C
- Poids moléculaire : 385,76
- 35 • Formule brute : $C_{19}H_{23}Cl_3N_2 + 1/6 H_2O$
- Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	58,78	6,05	7,21
Trouvé (%)	58,68	6,04	7,30

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (I) de numéros de code 6 à 14, 17, 19, 22 à 45 et 86 à 88 figurant dans le tableau I ci-après.

Exemple 3 : N-benzoyl α (N,N-diméthylaminométhyl) phénéthyl amine

5 [(VIII), X = CH₂, n = 1]

Numéro de code : 47

1er stade : N-benzoyl α (N,N-diméthylaminocarbonyl) phénéthylamine (IX)

A une solution de 26,5 g de N-benzoyl phénylalanine dans 200 ml de T.H.F., on ajoute 11 g de triéthylamine, refroidit à 0° C et ajoute 11 g de 10 chloroformate d'éthyle. Après 30 minutes à 0° C, on ajoute une solution de 4,5 g de diméthylamine dans 50 ml de T.H.F. et on laisse 2 heures à température ambiante. Puis on évapore le solvant, reprend le résidu dans l'eau, extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 81 %. Point de fusion 15 150° C.

2ème stade : N-benzoyl α (N,N-diméthylaminométhyl) phénéthylamine (VIII)

Numéro de code : 47

Une suspension de 12 g du composé de formule (IX) obtenu au stade précédent dans 100 ml de T.H.F. est ajoutée lentement à une suspension de 2,2 g 20 d'AlLiH₄ dans 100 ml de T.H.F. Puis on porte au reflux pendant deux heures, hydrolyse à l'aide de sulfate de sodium mouillé, filtre et évapore le filtrat. On isole ainsi le composé attendu.

25 . Rendement : 68 %
 . Point de fusion : 110° C
 . Poids moléculaire : 282,39
 . Formule brute : C₁₈H₂₂N₂O
 . Analyse élémentaire :

30

	C	H	N
Calculé (%)	76,56	7,85	9,92
Trouvé (%)	76,26	8,02	10,03

35 Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (VIII) de numéros de code 48 à 55 figurant dans le tableau II ci-après.

Exemple 4 : Diméthylamino-1 benzamido-3 orthochlorophényl-4 butane [(VIII),

X = CH₂, n = 2]

Numéro de code : 57

1er stade : N,N-diméthyl [(orthochlorophényl)-4 oxo-3] butanamide
[(XV), X = CH₂]

A une solution de 80 g de N,N-diméthyl [(orthochlorobenzyl)-2 dioxo-5 lanne-1,3] yl-2 acétamide (XVI) dans 1000 ml d'acétone, on ajoute lentement 35 ml d'acide chlorhydrique concentré. Puis on laisse agiter 12 heures, neutralise par du carbonate de sodium, filtre, évapore le filtrat, dilue dans l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient 53 g du composé attendu.

10

- . Rendement : 79 %

- . Spectre RMN (CDCl₃) δ ppm = 7,25, m (protons benzéniques)
 - = 4,00, s, (O-CH₂-CO-)
 - = 3,6, s, (-CO-CH₂-CO-N^H)
 - = 2,9, s, (-N^H-CH₂-CH₃)

15

2ème stade : N,N-diméthyl (amino-3 orthochlorophényl-4) butène-2 acétamide [(XIV), X = CH₂]

On sature d'ammoniac 87,5 g du composé de formule (XV) obtenu au stade précédent dans 250 ml d'éthanol, et on porte le mélange à 80° C pendant 5 heures en autoclave. Puis on évapore le solvant, réprend le produit brut dans 20 le chlorure de méthylène, le lave à l'eau, le sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient 87 g du composé attendu.

20

- . Rendement : 98 %

- . Spectre de RMN (CDCl₃) δ ppm = 7,25, m (protons benzéniques)
 - = 6,55, m, (-NH₂)
 - = 4,7, s ()
 - = 3,6, s (-CH₂^C(=O)-)
 - = 2,9, s, (-N^H-CH₂-CH₃)

25

3ème stade : N,N-diméthyl (amino-3 orthochlorophényl-4) butanamide [(XIII), X = CH₂]

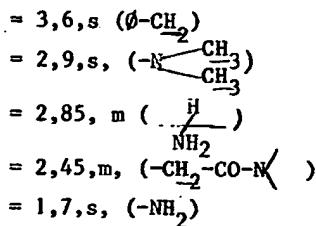
On ajoute lentement 16 g de borohydrure de sodium dans 100 ml d'acide acétique. Puis on ajoute lentement une solution de 50 g du composé de formule (XIV) précédent dans 150 ml d'acide acétique et laisse 5 heures à température ambiante. Puis on basifie à l'aide de soude concentrée (en refroidissant à 35 l'aide de glace) et extrait au chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On isole ainsi 25 g du composé recherché.

30

- . Rendement : 50 %

- . Spectre de RMN (CDCl₃) δ ppm = 7,2, m, (protons benzéniques)

16



5

4ème stade : N,N-diméthyl (amino-3 orthochlorophényl-4) butanamine

[(XII), X = CH₂, n = 2]

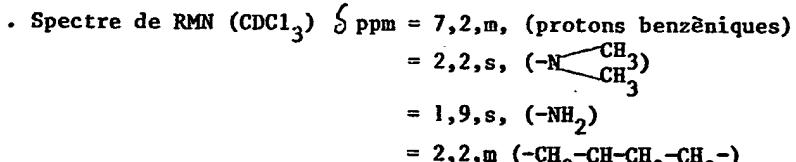
Numéro de code : 90

10

A une suspension de 15,8 g d'AlLiH₄ dans 300 ml de T.H.F., on ajoute 50 g du composé de formule (XIII) obtenu au stade précédent (en solution dans 200 ml de T.H.F.). On laisse 30 minutes à 0° C et on porte 3 heures à 70° C. Après hydrolyse à l'aide de sulfate de sodium humide, on ajoute de l'éther, filtre et évapore le filtrat. On isole ainsi 40 g du produit attendu.

15

. Rendement : 82 %



20

5ème stade : Diméthylamino-1-benzamido-3 orthochlorophényl-4 butane

[(VIII), X = CH₂]

Numéro de code : 57

25

A une solution refroidit à 0° C de 53,2 g du composé de formule (XII) obtenu au stade précédent dans 43 ml de triéthylamine et 500 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 30 ml de chlorure de benzoyle. On laisse 30 mn à 0° C, puis 2 heures à température ambiante. Puis on évapore, reprend le résidu dans l'éther, le lave à l'eau, évapore et reprend le résidu dans l'éthanol chlorhydrique et l'éther, filtre le chlorhydrate obtenu et le recristallise dans l'alcool isopropyle. On obtient ainsi le composé désiré avec un rendement de 50 %. Point de fusion 130° C.

30

Par les procédés décrits aux 4ème et 5ème stades de l'exemple 4, on obtient les composés de formule (VIII) de numéros de code 56 à 85 figurant dans le tableau II, ainsi que les composés de formule (XII) de numéros de code 89 à 91 figurant dans le tableau III.

35

Exemple 5 : Phénétylamine 4-(N,N-diméthylamino-3 propyl) [(XII), X = CH₂, n = 3]

Numéro de code : 92

1er stade : Chlorhydrate de benzyl-2 [(N,N-diméthylamino-3 propyl-1)-2 dioxolanne 1-3 [(XIX), X = CH₂]]

A une suspension de 12,9 g de LiAlH_4 dans 300 ml de T.H.F., on ajoute lentement une solution de 45 g de [(benzyl-2) dioxolanne-1,3 yl-2] -3 N,N-diméthylpropanamide [(XVIa), X = CH_2] dans 200 ml de T.H.F. Puis on porte le mélange au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on hydrolyse à l'aide de sulfate de sodium humide, dilue dans l'éther, filtre et évapore le filtrat. Le résidu est dissous dans l'éther. On ajoute de l'acide chlorhydrique gazeux, filtre le produit obtenu et le recristallise dans l'alcool isopropylique.

- 5 . Rendement : 86 %
- 10 . Point de fusion : 194° C
- 2. 2ème stade : Chlorhydrate de N,N-diméthylamino-5, phényl-1 pentanone-2 [(XVIII), X = CH_2]

On laisse agiter pendant 12 heures une solution de 24,6 g du composé de formule (XIX) obtenu au stade précédent dans un mélange de 250 ml d'acétone et 30 ml d'acide chlorhydrique 1 N. Puis on neutralise à l'aide de bicarbonate de potassium, filtre, évapore l'acétone, reprend le résidu dans l'eau, extrait à l'éther, ajoute de l'éthanol chlorhydrique, filtre le précipité formé et le recristallise dans l'alcool isopropylique.

- 15 . Rendement : 88 %
- 20 . Point de fusion : 130° C
- . Poids moléculaire : 241,75
- . Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}$
- . Analyse élémentaire :

25

	C	H	N
Calculé (%)	64,58	8,34	5,79
Trouvé (%)	64,62	8,51	5,74

30 . 3ème stade : Oxime de la N,N-diméthylamino-5 phényl-1 pentanone-2 [(XVII), X = CH_2]

On laisse agiter 12 heures à température ambiante un mélange de 87 g du composé de formule (XVIII) obtenu au stade précédent sous forme de base, de 142 g de bicarbonate de sodium et de 117,8 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans un mélange de 500 ml d'eau et 500 ml d'alcool. Puis on extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient 90 % d'huile qui est utilisée brute dans le stade suivant :

- . Spectre de RMN (CDCl_3) δ ppm = 10,8, m (=N-OH)
= 7,22, s, (protons benzéniques)

= 3,52 et 3,78, s (- \emptyset CH₂)
= 2,21, m, (CH₂-CH₂-N-CH₃)

4ème stade : Phénétylamine λ -(N,N-diméthylamino-3 propyl)
 $\left[(\text{XIII}), \text{X} = \text{CH}_2, n = 3 \right]$

Numéro de code : 92

5

A une suspension de 21,5 g d' AlLiH_4 dans 300 ml de T.H.F., on ajoute lentement une solution de 43,7 g du composé de formule (XVII) obtenu au stade précédent dans 200 ml de T.H.F. Puis on porte le mélange 8 heures à reflux, refroidit, hydrolyse à l'aide de sulfate de sodium humide, filtre et évapore le filtrat. On obtient 64 % de composé huileux qui est utilisé tel quel pour la synthèse du composé de formule (VIII) correspondant.

. Spectre RMN (CDCl_3) $\delta_{\text{ppm}} = 7,2, \text{ m.}$ (protons benzéniques)

$$= 2,18,s \ (-\text{N}(\text{CH}_3)_2)$$

entre 3,6 et 1,2,m, ($\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$)

¹⁵ Exemple 6 : N,N-diméthyl [(ortho-chlorobenzyl)-2 dioxolanne-1,3 yl-2] - acétamide
[(XVI), X = CH₃]

1er stade : [(orthochlorobenzyl)-2 dioxolanne-1,3 yl-2] -2 acétate
d'éthyle [(XXI), X = CH₂; p = 1]

On porte au reflux pendant 12 heures, en éliminant l'eau formée, une solution de 48 g d'orthochlorophényl-4 oxo-3 butanoate d'éthyle [(XXII), $X = \text{CH}_2$, $p = 1$] et de 3 g d'acide paratoluène sulfonique dans 33,6 ml d'éthylène glycol et 600 ml de benzène. Puis on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient 57 g du composé désiré.

• Rendement : 100 %

25

. Spectre de RMN (CDCl_3) δ ppm = 7,2, m (protons benzéniques)

= 4,2,q (-COO-CH₂)

= 3,7,iii, ($\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{C}_2 \end{array}$)

= 3,3,s (\emptyset -CH₂-)

$$= 2,6,s, \text{ (} \begin{array}{c} -z \\ | \\ \text{O} \text{---} \text{O} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{COO-} \end{array} \text{)}$$

= 1,2,t,-(CH₃)

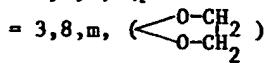
2ème stade : Acide [(ortho-chlorobenzyl)-2 dioxolanne-1,3] yl-2 acétique (XX), X = CH₂, p = 1

On laisse agiter 12 heures à température ambiante un mélange de 110 g du composé de formule (XXI) obtenu au stade précédent et de 32 g de pastilles de soude dans 500 ml d'éthanol et 500 ml d'eau. Puis on évapore les solvants, dilue dans l'eau et l'éther éthylique, décante 1^e phase aqueuse et l'acidifie à l'aide d'acide oxalique. Puis on extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient 79 g du composé recherché.

. Rendement : 80 %

. Spectre de RMN (CDCl_3) δ ppm = 9,8, m, (-COOH)

= 7,2, m, (protons benzéniques)



= 3,3, s ($\emptyset-\text{CH}_2-$)

= 2,7, s, (- CH_2-COOH)

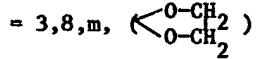
5

3ème stade : N,N-diméthyl [(ortho-chlorobenzyl)-2 dioxolanne-1,3 yl-2]-2 acétamide [(XVI), X = CH_2]

A une solution refroidie à 0° C de 96 g du composé de formule (XX) obtenu au stade précédent dans 800 ml de T.H.F., on ajoute 57 ml de triéthylamine puis 43 ml de chloroformate d'éthyle. On laisse agiter 1 heure à 0° C, puis on ajoute la diméthylamine gazeuse. Puis on évapore le T.H.F., reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave à la soude 1 N, puis à l'aide d'acide chlorhydrique 1 N, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient 96 g du composé recherché.

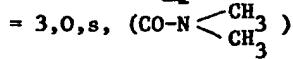
. Rendement : 90 %

. Spectre de RMN (CDCl_3) δ ppm = 7,3, m, (protons benzéniques)



20

= 3,3, s ($\emptyset-\text{CH}_2-$)



= 2,8, s, (- $\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}<$)

25

Exemple 7 : Dioxalate de diméthyl (amino-1 amino-2 phénoxy-3 propane



Numéro de code : 93

1er stade : Dibenzylamino-1 chloro-2 phénoxy-3 propane (XXIV)

A une solution de 675 g de dibenzylamino-1 phénoxy-3 propanol-2 (XXV) dans 800 ml de chlorure de méthylène, on ajoute lentement 296 ml de chlorure de thionyle. Puis on porte la solution au reflux pendant 8 heures, évapore les solvants sous vide, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat. On obtient 700 g (Rendement : 98 %) du composé attendu qui est huileux et utilisé brut dans le stade suivant.

2ème stade : Diméthylamino-1 dibenzylamino-2 phénoxy-3 propane

35

(XXIII)

On porte à reflux pendant 3 heures en autoclave, une solution de 776 g du composé de formule (XXIV) obtenu au stade précédent et de 500 ml de diméthylamine dans 2500 ml d'éthanol. Puis on évapore le solvant et la diméthylamine en excès, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, le lave à l'eau,

sèche sur sulfate de magnésium, filtre, évapore le filtrat et distille le résidu.

. Rendement : 93 %

. E_{0,05} : 220° C

5 3ème stade : Dioxalate de diméthylamino-1 amino-2 phenoxy-3 propane
 [(XII), X = CH₂-O, n = 1]
 Numéro de code : 93

On hydrogénolyse, en autoclave, sous pression d'hydrogène et à une température de 40 à 50° C, une suspension de 200 g de dichlorhydrate du composé 10 de formule (XXXIV) précédent et de 50 g de palladium sur charbon à 10 % dans 500 ml d'éthanol. Après 3 heures de réaction, on filtre, évapore le filtrat, le reprend dans l'eau, basifie à l'aide de soude concentrée, extrait au chloroformé, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat, dissout le résidu dans le méthanol, ajoute une solution méthanolique d'acide 15 oxalique et filtre le produit obtenu.

. Rendement : 92 %

. Point de fusion : 163° C

. Poids moléculaire : 374,34

. Formule brute : C₁₅H₂₂N₂O₉

20 Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	48,12	5,92	7,48
Trouvé (%)	48,08	5,80	7,53

Exemple 8 : Dioxalate d'(amino-2)éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine hydraté (I)

Numéro de code : 15

30 1er stade : (phtalimido-2) éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine
 [(XXVI), p = 2]

On porte à 75° C pendant 1 heure, puis à reflux pendant 2 heures, une suspension de 10,6 g de phtalimide de potassium, de 15,1 g de mésylate de 35 1' (hydroxy-2)éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (XXVII) et de 2,9 g de bromure de tri n-butyl hexadécyl phosphonium dans 100 ml de toluène. Puis on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle (80 %) - hexane (20 %). On isole ainsi le produit désiré.

. Rendement : 71 %

- . Point de fusion : 127° C
- . Poids moléculaire : 380,43
- . Formule brute : $C_{25}H_{20}N_2O_2$
- . Analyse élémentaire :

5

	C	H	N
Calculé (%)	78,92	5,30	7,36
Trouvé (%)	79,13	5,56	7,26

10

2ème stade : Dioxalate d'(amino-2)éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine hydraté (I)
Numéro de code : 15

On porte à reflux pendant 2 heures une solution de 10 g du composé (XXVI) précédent et de 3,3 ml d'hydrate d'hydrazine dans 150 ml d'alcool. Puis on évapore le solvant, reprend le résidu dans de l'eau et de l'acide acétique en ajustant le pH à 3, refroidit à 0° C et filtre. On acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique concentré, lave au chlorure de méthylène, basifie à l'aide de soude concentrée, extrait au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat, dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, ajoute une solution d'acide oxalique dans l'acétate d'éthyle et filtre le précipité formé.

25

- . Rendement : 67 %
- . Point de fusion : 156° C
- . Formule brute : $C_{19}H_{20}N_2O_4 + 1,8 \% H_2O$
- . Analyse élémentaire :

30

	C	H	N
Calculé (%)	56,93	5,20	6,27
Trouvé (%)	56,83	5,03	6,21

35

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé (I) de numéro de code 20, figurant dans le tableau I.

35

Exemple 9 : Dichlorhydrate de(méthylamino-2) éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (I)

Numéro de code : 16

On porte à 40° C pendant 12 heures, en autoclave, une solution de 100 ml de méthylamine et de 11,7 g de mésylate de l'(hydroxy-2)éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (XXVII) dans 500 ml de benzène. Puis on lave à l'eau,

sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat, dissout le résidu dans l'éther, ajoute de l'éthanol chlorhydrique et filtre le précipité formé.

- . Rendement : 59 %
- . Point de fusion : 145° C
- 5 . Poids moléculaire : 337,29
- . Formule brute : $C_{18}H_{22}Cl_2N_2$
- . Spectre de RMN : C_{13} ($CDCl_3$) δ ppm = 32,1 et 35 ($-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-N\swarrow$)
= 36 ($-NH-\underline{CH}_3$)
= 49,4 ($-\underline{CH}_2-$ en 4)
= 56,1 ($-\underline{CH}-$ en 3)
10 = 166,6 ($-\underline{C=N-}$) entre 138 et 120 (CH et C aromatiques)

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé (I) de numéro de code 21 figurant dans le tableau I.

Exemple 10 : Mésylate de 1'(hydroxy-2) éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine [(XXVII), q = 2]

1er stade : N-(hydroxy-3 benzyl-1) propyl benzamide [(XXXI), q = 2]
A une suspension de 6 g d' $AlLiH_4$ dans 250 ml de T.H.F., on ajoute lentement une solution de 49 g d'ester éthylique de l'acide benzoylamino-3 benzyl-3 propionique (XXXII) dans 250 ml de T.H.F. On laisse agiter 4 heures à 20 0° C, puis on neutralise à l'aide de sulfate de sodium humide, dilue par de l'éther, filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans l'acétate d'éthyle. On isole ainsi 38 g du produit désiré.

- . Rendement : 90 %
- . Point de fusion : 108° C
- 25 2ème stade : N-(acétyloxy-3 benzyl-1) propylbenzamide [(XXX), q = 2]
A une solution refroidie à 0° C de 38 g du composé de formule (XXXI) obtenu au stade précédent dans 400 ml de pyridine, on ajoute 50 ml d'anhydride acétique. Après 12 heures à température ambiante, on évapore le solvant, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et recristallise le résidu dans l'acide acétique. On isole 36 g du produit désiré.

- . Rendement : 82 %
- . Point de fusion : 120° C
- 35 3ème stade : (acétyloxy-2)éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine [(XXIX), q = 2]
On porte 30 minutes à 110° C une solution de 59 g du composé de formule (XXX) obtenu au stade précédent dans 500 ml d'oxychlorure de phosphore. Puis on laisse 3 heures à 80° C. On évapore, reprend le résidu dans l'eau et de la glace, lave à l'éther, basifie à l'aide de soude concentrée, extrait au

chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et chromatographie le résidu sur une colonne d'alumine (éluant : éther). On obtient 22 g de composé huileux.

5 . Rendement : 40 %

5 . Spectre de RMN (CDCl_3) δ ppm = 7,4, m (9 protons benzéniques)

 = 4,45, t, (- $\text{CH}_2\text{-OCO-}$)

 = 3,6, m, (H en 3)

 = 2,65, m, (CH_2 en 4)

 = 2,1, m, (- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCO-CH}_3$)

10 4ème stade : Chlorhydrate de 1'(hydroxy-2)éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine [(XXVIII), q = 2]

10 On laisse 12 heures à température ambiante une suspension de 21,8 g du composé de formule (XXIX) obtenu au stade précédent et de 3 g de carbonate de potassium dans 250 ml de méthanol. Puis on filtre, évapore le filtrat,

15 dissout le résidu dans l'éther, ajoute de l'éthanol chlorhydrique et filtre le précipité obtenu. On obtient 16 g de produit.

20 . Rendement : 89 %

20 . Point de fusion : 200° C

20 . Poids moléculaire : 287,78

20 . Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}$

20 . Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	70,95	6,30	4,87
Trouvé (%)	70,75	6,35	4,63

5ème stade : Mésylate de 1' (hydroxy-2)éthyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (XXVII)

30 A une solution refroidie à -10° C de 9 g du composé de formule (XXVIII) obtenu au stade précédent et de 12,5 ml de triéthylamine dans 250 ml de chlo-
 rure de méthylène, on ajoute 5,4 ml de chlorure de mésyle. Puis on laisse 30 minutes à température ambiante, puis lave à l'eau à l'aide d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique, à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium, 35 sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le filtrat. On obtient une huile qui cristallise ensuite.

Exemple 11 : Dichlorhydrate de diméthylaminométhyl-3 phényl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine hydratée (I)

Numéro de code : 3

A une solution refroidie à 0° C de 15,8 g du composé de formule (I),
 5 [numéro de code 6 et de formule particulière (Ia)] sous forme de base, dans 250 ml
 de méthanol, on ajoute lentement 9,1 g de borohydrure de sodium et on laisse
 agiter 12 heures à température ambiante. Puis on évapore le solvant, reprend
 dans l'eau, extrait au chloroforme, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium,
 filtre et évapore le filtrat. On chromatographie (M.P.L.C.) le résidu sur une
 10 colonne d'alumine [éluant : éther de pétrole (80 %) - acétate d'éthyle (20 %)].
 On obtient 41 % du couple de diastéréoisomères cis [(I), numéro de code 3A,
 . Poids moléculaire : 266,27
 . Formule brute : $C_{18}H_{22}N_2$
 . Analyse élémentaire :

15

	C	H	N
Calculé (%)	81,16	8,33	10,52
Trouvé (%)	81,22	8,46	10,57

20

puis 14 % du couple de diastéréoisomères trans huileux que l'on dissout dans
 l'alcool isopropylique et auquel on ajoute de l'éthanol chlorhydrique. Puis on
 dilue dans l'éther et filtre le précipité formé. On obtient ainsi le produit (I)
 de numéro de code 3.

25

- . Point de fusion : 222° C
- . Poids moléculaire : 348,10
- . Formule brute : $C_{18}H_{24}Cl_2N_2 + 3/5 H_2O$
- . Analyse élémentaire :

30

	C	H	N
Calculé (%)	61,76	7,26	8,00
Trouvé (%)	61,92	7,00	8,33

35

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on
 obtient les composés (I) de numéros de code 4 et 46 figurant dans le tableau I.

Exempl 12 : Diméthylaminométhyl-3 éthoxycarbonyl-2 phényl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (I)

Numéro de code : 5

A une solution refroidie à 0° C de 16 g du mélange des diastéréoisomères 3 et 3A précédents (sous forme de base) dans 250 ml de T.H.F. et 8,75 ml de triéthylamine, on ajoute lentement 6,35 ml de chloroformate d'éthyle. Puis on laisse agiter pendant 12 heures à température ambiante, évapore le solvant, reprend le résidu dans l'eau, extrait au chloroforme, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et recristallise le produit dans l'éther isopropylique. On obtient 12 g du composé attendu.

- 5 . Rendement : 64 %
- . Point de fusion : 104° C
- . Poids moléculaire : 338,43
- . Formule brute : $C_{21}H_{26}N_2O_2$
- 10 . Analyse élémentaire :

15

20

	C	H	N
Calculé (%)	74,52	7,74	8,28
Trouvé (%)	74,46	7,74	8,24

2496653

26

5
10
15
20
25
30
35

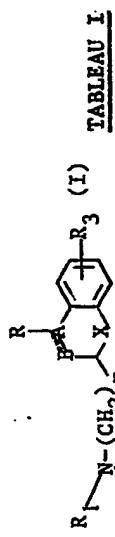


TABLEAU I.

No. de Code	A====B	X	R	n	R_1	R_3	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)			
												Z	C	H	N
1	$\text{C} = \text{CH}$	CH_2		"	CH_3	H	Oxalate	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	353,40	100	64	Cal.	71,37	6,56	3,96
2	"	"	"	2	"	"	Oxalate + 0,62 % H_2O	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ + 0,62 % H_2O	369,72	162	35	Cal.	71,46	6,89	3,79
3	$\text{CH}-\text{NH}$ (trans)	"	"	1	"	"	$2 \text{ HCl} +$ $3/5 \text{ H}_2\text{O}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2$ + 3/5 H_2O	350,01	222	14	Cal.	61,76	7,26	8,00
4	$\text{CH}-\text{NH}$ (cis)	"	"	2	"	"	$2 \text{ HCl} +$ H_2O	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2$ + H_2O	371,34	180	98	Cal.	61,45	7,60	7,54
												Tr.	61,09	7,55	7,39

2496653

27

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A==B	X	R	n	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N- \\ \\ R_2 \end{array}$	R ₃	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)			
												Z	C	H	N
5	CH-N-COOEt	CH ₂	-	1		H	Base	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	338,43	104	64	Cal.	74,52	7,74	8,28
6	C = N	"	"	"	"	"	"	C ₁₈ H ₂₀ N ₂	264,35	68	81	Tr.	74,46	7,74	8,24
7	"	"	"	"		"	Base + 3/5 H ₂ O	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ + 3/5 H ₂ O	330,24	107	67	Cal.	76,37	8,00	12,73
8	"	"	"	"		"	Oxalate	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₄	372,38	200	71	Cal.	64,50	5,68	7,52
												Tr.	64,30	5,99	7,54

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU I (Suite)

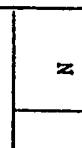
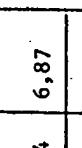
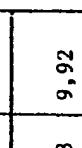
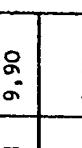
No. de Code	A=B	X	R	n		Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)				
											%	C	H	N	
9	C = N					dihCl + H ₂ O	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₃ N ₂ + H ₂ O	407,74	150	58	Cal.	53,02	5,44	6,87	
10	"	CH ₂		"	"	7-F	Base	C ₁₈ H ₁₉ FN ₂	282,35	98	31	Tr.	53,18	5,48	6,76
11	"	"		"	"	7-Cl	Base	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂	298,81	100	54	Cal.	72,35	6,41	9,38
12	"	"	"	"	"	7-CH ₃	"	C ₁₉ H ₂₂ N ₂	278,38	90	74	Cal.	81,97	7,97	10,06
											Tr.	82,07	8,19	9,79	

TABLEAU I (Suite)

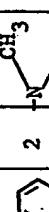
No. de code	A==B	X	R	n	-N(R ₁)R ₂ -R ₃	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)				
											Z	C	H	N	
13	C = N	CH ₂	— C ₆ H ₅	1	— CH ₃ ZnOCH ₃ — CH ₃	di HCl + C ₁₉ H ₂₄ C ₁₂ N ₂ O + 1/2 H ₂ O	376,32	202	64	Cal.	62,12	6,59	7,63		
14	"	"	"	"	"	6,7- dioCH ₃	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	324,41	135	88	Tr.	61,63	6,67	7,44	
15	"	"	"	"	"	Oxalate + 1,8 % H ₂ O	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ + 1,8 % H ₂ O	447,24	156	67	Cal.	56,93	5,20	6,27	
16	"	"	"	"	"	-NHCH ₃	diHCl	C ₁₈ H ₂₂ C ₁₂ N ₂	337,29	145	59	Tr.	56,83	5,03	6,21
											Spectre de RMN C ₁₃ (CDCl ₃) δppm=32,1 et 35 {—CH ₂ —N—} 36 (—NH—CH ₃) ; 49,4 (—CH ₂ en 4) 56,1 (—CH=en 3), 166,6 (—C=N) ; 120 à 138 (CH et C aromatiques)				

2496653

30

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A==B	X	R	n	$\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \diagdown \\ -\text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{matrix}$	R ₃	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)				
											Z	C	H	N	
17	C = N	CH ₂		2	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{H} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{matrix}$	H	diHCl + H ₂ O	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2$ + H ₂ O	369,33	228	63	Cal.	61,79	7,10	7,59
18	"	"	"	"	5Cl	H ₂ O	diHCl + 1/6 H ₂ O	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_2$ + 1/6 H ₂ O	385,76	200	57	Tr.	61,83	6,83	7,48
19	"	"	"	"	7Cl		Oxalate + 1/4 H ₂ O	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ + 1/4 H ₂ O	452,39	133	61	Cal.	58,78	6,05	7,21
20	"	"	"	"	-NH ₂		Dioxalate + 3% H ₂ O	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_8$ + 3% H ₂ O	462,26	120	58	Cal.	54,56	4,92	6,06
												Tr.	54,63	4,86	5,90

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A=B	X	R	n	-N(R ₁) R ₂	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)				
										Rendement (%)	Z	C	H	N
21	C = N	CH ₂	F 	2	NHCH ₃	H	Oxalate + C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₄ 0,6% H ₂ O + 0,6% H ₂ O	374,63	188	63	Cal.	64,11	5,71	7,47
22	"	"	"	"	-N(CH ₃) CH ₃	"	diHCl + C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ FN ₂ 9/8 H ₂ O + 9/8 H ₂ O	389,57	140	68	Tr.	63,88	5,55	7,39
23	"	"	"	"	F 	"	1,25 HCl + C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ + 4% H ₂ O 1,25 HCl + 4% H ₂ O	356,20	130	68	Cal.	64,06	6,75	7,87
24	"	"	"	"	F 	"	diHCl + C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ FN ₂ H ₂ O + H ₂ O	389,32	194	71	Cal.	58,61	6,79	7,20
											Tr.	58,69	6,67	7,03

2496653

32

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU I (Suite)

No. de code	A=B	X	R	n	-N(R ₁) R ₂	R ₃	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)				
												%	C	H	N	
25	C = N	CH ₂			Cl	—	2. —N(CH ₃) ₂	Oxalate + 1/4 H ₂ O	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ + 1/4 H ₂ O	407,37	146	47	Cal.	61,91	5,81	6,88
26	"	"	Cl	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	411,87	155	38	Tr.	62,04	5,70	6,89
27	"	"	Cl	"	"	"	"	DiHCl + 0,9 H ₂ O	C ₁₉ H ₂₃ Cl ₃ N ₂ + 0,9 H ₂ O	401,97	210	65	Cal.	56,77	6,22	6,97
28	"	"	MeO	"	"	"	"	1,5 HCl + 6,2 % H ₂ O	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O + 1,5 HCl + 6,2 % H ₂ O	387,11	145	59	Tr.	56,60	5,92	6,70
													Cal.	62,05	7,33	7,24
													Tr.	61,79	6,95	7,30

2496653

33

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A==B	X	R	n	R ₁ R ₂	R ₃	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)				
											Rende- ment (%)	N	C	H	
29	C = N	CH ₂	OMe	2		H	dioxalate	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₉	488,48	162	71	Cal.	59,01	5,78	5,74
30	"	"		"	"	"	diHCl + 4 % H ₂ O	C ₂₀ H ₂₆ O ₁₂ N ₂ O + 4 % H ₂ O	397,23	200	67	Cal.	60,47	7,05	7,06
31	"	"		"	"	"	dioxalate + 1,8% H ₂ O	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₈ + 1,8 % H ₂ O	481,14	92	65	Cal.	59,91	6,06	5,82
32	"	"		"	"	"	dioxalate + 1,8% H ₂ O	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₈	472,48	158	70	Cal.	61,01	5,97	5,93
												Tr.	61,17	5,95	5,84

2496653

34

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A==B	X	R	n	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{array}$	R ₃	Forme	Formule brutes	Poids molecula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)			
												Z	C	H	N
33	C = N	CH ₂		2		H	diHCl + H ₂ O	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ + H ₂ O	383,35	220	62	Cal.	62,66	7,63	7,31
34	"	"		"		"	Oxalate + O,3 H ₂ O	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₆ + O,3 H ₂ O	418,82	170	45	Tr.	62,65	7,63	6,99
35	C = N	"		"		"	diHCl + 2/3 H ₂ O	C ₁₉ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ + 2/3 H ₂ O	408,32	185	62	Cal.	55,88	6,01	10,29
36	"	"		"		"	diHCl	C ₁₉ H ₂₃ BrCl ₂ N ₂	430,21	190	71	Tr.	55,74	5,99	10,06
															Spectre de RMN C ₁₃ ppm=27,5 et 30 (CH ₂ -CH-N ₂) ₄ 4, (-N-CH ₃) ₅ 52 (CH en 4); 54,5 (-CH en 3) 121 à 139,5 (-C=N et C et CH aromatiques)

5

10

15

20

25

30

35

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A==B	X	R	n	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N- \\ \\ R_2 \end{array}$	R ₃	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)			
												%	C	H	N
37	C = N	CH ₂	—C ₆ H ₅	2		H	diHCl + C ₁₉ H ₃₀ C ₁₂ N ₂ 1,5H ₂ O + 1,5 H ₂ O	384,38	140	65	Cal.	59,37	8,65	7,29	
38	"	"		3	"	"	Dioxalate C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₈ + 0,15 oxalate + 0,15 oxalate	485,98	163	33	Tr.	59,23	8,95	7,23	
39	"	"		"	"	"	2,2 oxalate	C ₂₄ H ₂₇ FN ₂ O ₈ + 0,2 oxalate	508,48	138	67	Cal.	57,63	5,43	5,51
40	"	CH ₂ O	—C ₆ H ₅	1	"	"	HCl	C ₁₈ H ₂₁ CIN ₂ O H + 1/6 H ₂ O	319,82	163	43	Tr.	57,55	5,35	5,65
												Cal.	67,59	6,72	8,76
												Tr.	67,14	6,83	8,67

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A==B	X	R	n	-N(R ₁)R ₂ R ₃	Forme	Formule brute	Poids molécula- taire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)					
										%	C	H	N		
41	C = N									Cal.	64,57	6,02	8,37		
										Tr.	64,42	6,05	8,48		
42	"			"			HCl + 0,18 H ₂ O	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O + 0,18 H ₂ O	334,51	210	69	Cal.	60,97	5,79	7,90
				"						Tr.	61,05	5,80	8,02		
43	"			"			HCl + 1,3% H ₂ O	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O + 1,3% H ₂ O	355,89	212	70	Cal.	60,74	5,82	7,88
				"						Tr.	60,81	5,69	7,90		
44	"			"			1,15 HCl + 0,8% H ₂ O	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O + 1,15 HCl + 0,8% H ₂ O	359,62	218	48	Cal.	60,12	5,73	7,79
				"						Tr.	60,20	5,89	7,84		

5 10 15 20 25 30 35

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A=B	X	R	n	-N-R ₁ -R ₂ -R ₃	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)			
										%)	%	C	
45	C = N	CH ₂ O	— C ₆ H ₅	2	—N— CH ₃ H CH ₃	d <i>HCl</i> + C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O + 3,4 % H ₂ O	380,24	190	52	Cal.	60,01	6,75	7,37
46	CH-NH	"	"	1	"	1,1 <i>HCl</i> + C ₁₈ H ₂₃ CIN ₂ O 3/5 H ₂ O + 1,1 <i>HCl</i> + 3/5 H ₂ O	333,29	150	80	Tr.	60,23	6,78	7,56
86	C = N	CH ₂	— C ₆ H ₅	2	"	d <i>HCl</i> + C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ 1,3 % H ₂ O + 1,3 % H ₂ O	356,94	110	25	Cal.	60,56	6,64	11,77
87	"	CH ₂ O	— C ₆ H ₅	1	"	1,5 <i>HCl</i> + C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O + 2,4 % H ₂ O + 1,5 <i>HCl</i> + 2,4 % H ₂ O	361,73	195	51	Cal.	59,76	5,97	7,75

2496653

38

5

10

15

20

25

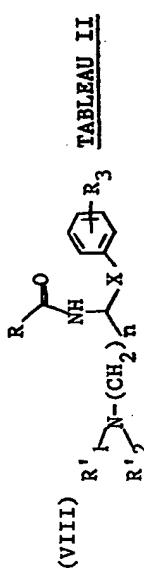
30

35

TABLEAU I (Suite)

No. de Code	A---B	X	R	n	-N R ₁ R ₂	R ₃	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R. M. N.)				
											%	C	H	N	
88	C = N	CH ₂ O		1		H	HCl + 0,9% H ₂ O	C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₂ O + 0,9% H ₂ O	337,85	210	47	Cal.	63,99	6,07	8,29
											Tr.	63,79	6,05	8,30	
											Cal.				
											Tr.				
											Cal.				
											Tr.				
											Cal.				
											Tr.				

5
10
15
20
25
30
35



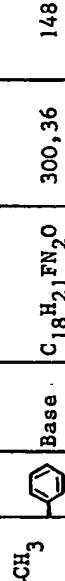
No. de Code	R ₃	X	n	R'	R	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)		
											Z	C	H
47	H	CH ₂	1	-N(CH ₃) ₂	Base	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O	282,39	110	68	Cal.	76,56	7,85	9,92
48	"	"	"	-N(CH ₃) ₂	"	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O	337,45	156	45	Tr.	76,26	8,02	10,03
49	"	"	"	-N(CH ₃) ₂	"	C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O	300,36	-	76	Cal.	74,74	8,07	12,45
50	4Cl	"	"	"	"	C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₂ O	334,83	95	99	Tr.	74,70	8,24	12,38
											<u>RMN</u> (CDCl ₃) δ ppm=8 et 7,2,m, (protons benzéniques) ; 4,40,m, (-CH ₂ -) ; 3 et 2,4,m (-CH ₂ -CH-OH ₂) ; 2,s, (-N-CH ₃)		
											<u>RMN</u> (CDCl ₃) δ ppm=3 et 7,21,m, (protons aromatiques) ; 4,40,m, (-CH ₂ -) ; 3 et 2,4,m (CH ₂ -CH-CH ₂) ; 2,22,s, (-N-CH ₃)		

2496653

40

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU II (Suite)

No. de Code	R ₃	X	n	R' ₁ —N— R' ₂	R	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)				
										%	C	H	N	
51	4-F	CH ₂	1		N-CH ₃	Basse	C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O	300,36	148	74	Cal.	71,47	7,05	9,33
52	4-Cl	"	"	"	"		C ₁₈ H ₂₁ C1N ₂ O	316,83	159	56	Tr.	71,85	7,10	9,29
53	4-CH ₃	"	"	"	"		C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	296,40	131	63	Cal.	68,23	6,63	8,84
54	4-OCH ₃	"	"	"	"		C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	312,40	137	69	Tr.	68,42	6,65	8,80
											Cal.	76,99	8,16	9,45
											Tr.	77,14	8,05	9,45
											Cal.	73,04	7,74	8,97
											Tr.	72,94	7,64	9,03

2496653

41

5
10
15
20
25
30
35

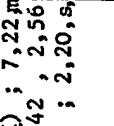
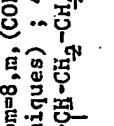
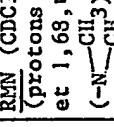
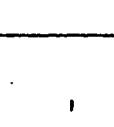
TABLEAU II (Suite)

No. de Code	R ₃	X	n	R' ₁ N R' ₂	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rendre- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)				
										Z	C	H	N	
55	34-di OCH ₃	CH ₂	1		Base	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₃	342,42	140	81	Cal.	70,15	7,65	8,18	
56	H	"	2	"	"	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	296,40	130	98	Tr.	69,98	7,80	7,96	
57	2-C1	"	"	"	"	HC ₁ + H ₂ O	C ₁₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O + H ₂ O	385,33	130	50	Cal.	59,21	6,80	7,27
58	4-C1	"	"	"	"	Base	C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O	330,85	78	76	Tr.	59,36	6,71	7,27
											RMN (CDCl ₃) δ ppm=8,6,m, (CONH) ; 7,8 et 7,1,m, (protons benzéniques); 4,4 et 1,4,3, m (CH ₂ -CH-CH ₂ -N) ; 2,2,s (-N-CH ₃) ₂ (-N-CH ₃) ₂ ; -			

2496653

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU II (Suite)

No. de Code	R ₃	X	n	-N(R' ₁) _n -R' ₂	R	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rendre- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)			
											Z	C	H	N
59	H	CH ₂	2			Base	C ₁₉ H ₂₃ FN ₂ O	314,39	-	73	RMN (CDCl ₃) δ ppm=8, m, (CONH); 7,22, m (protons benzéniques); 4,42, 2,56 et 1,68, m (-CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂); 2,20, s, (-N-CH ₃) ₃			
60	"	"	"		"		C ₁₉ H ₂₃ FN ₂ O	"	-	82	RMN (CDCl ₃) δ ppm=9,2, m (CONH); 7,3, m (protons benzéniques); 4,42, m (-CH ₂ -); entre 1,8 et 3,4, m, (-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂ -N<); 2,24, s, (-N-CH ₃) ₃			
61	"	"	"		"		C ₁₉ H ₂₃ FN ₂ O	314,39	117	62	Cal.	72,58	7,37	8,91
62	"	"	"		"		C ₁₉ H ₂₃ C1N ₂ O	330,85	-	63	Tr.	72,74	7,61	8,68
											Cal.	68,97	7,01	8,47
											Tr.	68,86	7,07	8,31

42

5

10

15

20

25

30

35

TABLEAU II (Suite)

No. de Code	R ₃	X	n	R'	R	Forme	Formule brute	Poids molécu- laire	Point de fusion (°C)	Rendre- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)				
											Z	C	H	N	
63	H	CH ₂	2	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂		C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O	330,85	-	54	Cal.	68,97	7,01	8,47	
64	"	"	"	"	-C ₆ H ₄ -Cl		"	"	108	57	Tr.	68,88	7,19	8,25	
65	"	"	"	"	-O-C ₆ H ₄ -		C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	326,42	-	77	Cal.	68,97	7,01	8,47	
66	"	"	"	"	-O-Me		"	"	"	70	Tr.	68,92	7,10	8,21	
												^{RMN} (CDCl ₃) δ ppm=8,2 et 7,2, m, (protons benzéniques); 7,95, m (-CONH ₂); 4,5, m, (-CH ₂); 3,8, s, (CH ₃ O) ; 2,18, s, (-N-CH ₃) ; 1,8, d 3, m (CH ₃) (CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂)			
												^{RMN} (CDCl ₃) δ ppm=9, m, (CONH) ; 7,2, m, (protons benzéniques); 3,8, s, (CH ₃ O); 4,40 et 1,6 à 3,4 ppm (-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂); 2,22, s, (N-CH ₃)			

TABLEAU III (Suite)

No. de Code	R ₃	X	n	-N(R' ₁)(R' ₂)-	R	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (Z)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)			
											Z	C	H	N
67	H	CH ₂	2	-N(CH ₃) ₂ -	MeO	Base	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	326,42	108	75	RMN (CDCl ₃) δ ppm=8,2,m, (CONH) ; 7,0, m, (protons benzéniques) ; 4,2 et 1,6 à 3,m, (CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂ -) ; 3,82,s, (CH ₃ O) ; 2,08,s, (-N ₂ -CH ₃)			
68	"	"	"	CH ₃	"		C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	310,42	83	85	RMN (CDCl ₃) δ ppm=7,6,m, (CONH) ; 7,2, m, (protons benzéniques) ; 4,4 et de 1,6 à 3,m, (-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂ -) ; 2,30, s, (-CH ₃) ; 2,18,s, (-N ₂ -CH ₃)			
69	"	"	"	CH ₃	"		"	"	79	71	RMN (CDCl ₃) δ ppm=8,6,m, (CONH) ; 7,6 et 7,2,m, (protons benzéniques) ; 4,4, 1,6 à 3,4,m, (-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂ -) ; 3,4, s, (-CH ₃) ; 2,21,s, (-N ₂ -CH ₃)			
70	"	"	"	"	CH ₃		C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	310,42	"	65	Cal.	77,38	8,44	9,03
										Tr.	77,06	8,73	8,97	

2496653

45

TABLEAU II (Suite)

No. de Code	R ₃	X	n	R' ₁ —N— R' ₂	R	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)			
											Z	C	H	N
71	H	CH ₂	2		Base		C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	341,39	-	67	¹³ RMN (CDCl ₃) δ ppm=7,98, m, (CONH); 7,52 et 7,21, m, (protons aromatiques); 4,30 , 2,56 et 1,68, m, (-CH ₂ -OH-CH ₂ -CH ₂); 2,20, s, (-N-CH ₃) ₃			
72	"	"	"					"	"	47	¹³ RMN (CDCl ₃) δ ppm=9,3, m, (CONH); 8,10 et 7,23, m, (protons benzéniques); 4,40, 2,80 et 1,82, r, (-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ "); 2,32, s, (-N-CH ₃) ₃			
73	"	"	"				C ₁₉ H ₂₆ BrN ₂ O	378,33	-	52	¹³ RMN (CDCl ₃) δ ppm=8,9, m, (CONH); 7,28, (protons benzéniques); 4,44 et 1,6 à 3,2,r, (-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ "); 2,18,s, (-N-CH ₃) ₃			
74	"	"	"				C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O	302,45	128	63	Cal.	75,45	10,00	9,26
										Tr.	75,31	10,15	9,12	

2496653

46

5
10
15
20
25
30
35

TABLEAU II (Suite)

No. de Code	R ₃	X	n	-N— R' ₁ R' ₂	R	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)			
											%	C	H	N
75	H	CH ₂	2	-N— CH ₃ CH ₃		Base	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O	297,38	62	63	RMN (CDCl ₃) δ ppm=entre 7,2 et 8,5, m, (protons aromatiques + pyridiniques et amidiques) 2,95, d, (CH ₂ -Ø) 2,20, s, (<N— CH ₃) 2,35, m, (CH ₂ -N<) 1,85, m, (CH ₂ -CH ₂ -N<)			
76	"	"	3	"	HCl		C ₂₀ H ₂₇ CIN ₂ O	346,89	115	62	Cal.	69,24	7,85	8,08
77	"	"	"	"		Base	C ₂₀ H ₂₅ FN ₂ O	328,42	73	45	Tr.	69,23	7,56	7,90
78	"	CH ₂ ⁻ O	1	"	HCl		C ₁₈ H ₂₃ CIN ₂ O	334,84	182	74	Cal.	73,14	7,67	8,53
											Tr.	73,27	7,81	8,41
											Cal.	64,56	6,92	8,37
											Tr.	64,63	7,01	8,33

2496653

47

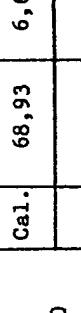
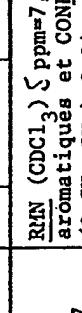
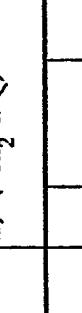
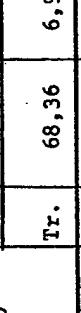
No. de Code	R ₃	X	n	-N—R' ₁ R' ₂	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)			
										%	C	H	N
79	H	CH ₂ -O	1		Base	C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O ₂	316,36	Huile	90	Cal.	68,93	6,69	8,88
80	"	"	"		"	C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O ₂	316,36	"	77	Tr.	68,16	6,70	8,95
81	"	"	"		"		"	"	90	Cal.	68,33	6,69	8,86
82	"	"	"		"	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	332,82	< 50	78	Tr.	68,36	6,97	8,66
										Cal.	64,95	6,36	8,42
										Tr.	65,45	6,58	8,23

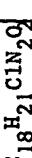
TABLEAU II (Suite)

5
10
15
20
25
30
35

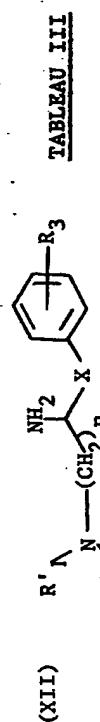
2496653

48

TABLEAU II (Suite)

No. de Code	R ₃	X	n	-N'R'₁ -R'₂	R	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)			
											Z	C	H	N
83	H	CH ₂ -O	1			Base + 4/5H ₂ O	C ₁₈ H ₂₁ CIN ₂ O ₂ + 4/5 H ₂ O	347,23	Huile	76	Cal.	62,26	6,56	8,07
84	"	"	"	"		Base	C ₁₈ H ₂₁ CIN ₂ O ₂	332,82	"	79	Cal.	64,95	6,36	8,42
85	"	"	2	"		Base	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	312,39	-	85	RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,8, m, (CONH); 7,8 et 7,3, m (protons benzéniques); 4,45 et 1,75 à 3,10, m, (-CH-CH ₂ -CH ₂ -N<sup>(</sup)₂); 4,20, m, (O-CH ₂) ₂ , s, (-N₂-CH ₃) ₂	63,03	6,48	7,97

5
10
15
20
25
30
35



No. de Code	R ₃	X	n	R' ₁ -N- R' ₂	Forme	Formule brute	Poids molécula- ire	Point de fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE (OU R.M.N.)	
89	H	CH ₂	2	CH ₃ -N- CH ₃	Base	C ₁₂ H ₂₀ N ₂	192,29	Huile	98	RMN (CDCl ₃) ; δ ppm = 7,2, m, (protons benzéniques)/entre 2,3 et 3,2, m, (CH ₂ -CH-CH ₂ -CH ₂) 2,2, s (-N-CH ₃) ₂ , 1,5, m (CH ₂ -CH ₂ -N_H ₂)	
90	2C1	"	"	"	"	C ₁₂ H ₁₉ CIN ₂	226,74	"	82	RMN (CDCl ₃) ; δ ppm = 7,2, m, (protons benzéniques)/2,2, s, (-N-CH ₃) ; 1,9 s, (-NH ₂) ; 1,4 à 3, m, (CH ₂ -CH=CH ₂ -CH ₂) ₂	
91	4C1	"	"	"	"	C ₁₂ H ₁₉ CIN ₂	226,74	"	68	RMN (CDCl ₃) ; δ ppm = 7,2, m, (protons benzéniques); 1,3 à 3,2, m, (CH ₂ -CH=CH ₂ -CH ₂) ₂ ; 2,3, s (-N-CH ₃) ₂ 1,8, m (-NH ₂)	
92	H	"	3	"	"	C ₁₃ H ₂₂ N ₂	206	"	64	RMN (CDCl ₃) ; δ ppm = 7,2, m, (protons benzéniques); entre 1,2 et 3,6, m, (CH ₂ -CH=CH ₂ -CH ₂ -CH ₂) ₂ ; 2,18, s, (-N-CH ₃) ₂	

2496653

50

TABLEAU III

Les composés de formule (I) ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des activités dans le domaine du système nerveux central notamment comme analgésiques et antidépresseurs.

L'activité analgésique a été mise en évidence chez la souris (par 5 administration i.p. des composés de formule (I)) en utilisant le test de la phénylebenzoquinone selon le protocole décrit par E. SIEGMUND dans Proced. Soc. Exp. Biol. and Med., 95, 729, (1957).

L'activité antidépressive a été mise en évidence chez la souris par 10 le test de l'antagonisme vis-à-vis du ptosis observé une heure après une injection intraveineuse (2 mg/kg) de réserpine chez la souris selon le protocole décrit par C. GOURET et J. THOMAS dans J. Pharmacol. (Paris) (1973), 4, 401.

Pour illustrer l'invention, on a rassemblé dans le tableau IV ci-après les résultats obtenus dans ces deux tests et la toxicité aiguë (DL_{50}) de quelques composés de formule (I).

15

TABLEAU IV

Numéro de code	DL_{50} Souris (mg/kg/i.p.)	Prop. analgésique DE_{50} (mg/kg/i.p.)	Prop. antidépressive DE_{50} (mg/kg/i.p.)
20	7	170	6,25
	19	95	4
	23	55	2
	39	100	1,9
	2	150	1,8
	44	130	9,8

L'écart entre les doses toxiques et les doses actives permet l'emploi en thérapeutique des composés de formule (I). Ils seront utilisés comme analgésiques et comme antidépresseurs, et seront administrés :

30 - par voie orale, sous forme de comprimés, dragées, gélules, etc... à des doses pouvant aller jusqu'à 200 mg/jour en 3 ou 4 prises,

- par voie intraveineuse, sous forme d'ampoules injectables à des doses pouvant aller jusqu'à 60 mg/jour en 3 ou 4 prises,

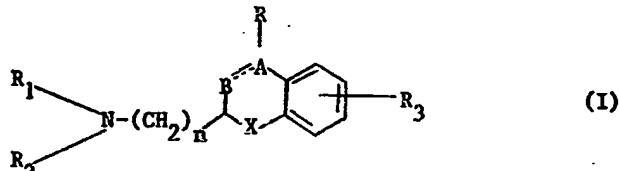
- par voie intramusculaire, sous forme d'ampoules injectables à des doses pouvant aller jusqu'à 90 mg/jour en 3 ou 4 prises, ou

35 - sous forme de suppositoires à des doses pouvant aller jusqu'à 200 mg/jour en 3 ou 4 prises.

REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés aminoalcoyl hétérocycliques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :

5



dans laquelle :

- 10 - l'enchaînement A==B représente l'un quelconque des motifs suivants : C=CH, C=N, CH-NH, CH-N-COOEt ;
- X représente soit le groupe méthylène (-CH₂-), soit le groupe méthylène-oxy (-CH₂-O-), l'enchaînement A==B ne pouvant toutefois dans ce dernier cas représenter le motif C=CH ;
- 15 - R représente soit un groupe phényle, soit, à l'exception du cas où A==B représente le motif C=CH, un groupe pyridinique, cyclohexyle ou phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe alkyloxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- 20 - $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$ représente un groupe choisi parmi les suivants : amino, méthylamino, N,N-dialkylamino dont les groupes alkyle comportent chacun de 1 à 4 atomes de carbone, pyrrolidino, pipéridino, morpholino, (méthyl-4)pipérazino ; NR₁R₂ ne pouvant toutefois prendre la valeur amino ou méthylamino quand A==B représente le motif C=CH, quand X = CH₂O ou quand n = 1 ;
- 25 - R₃ représente :
 - . soit un atome d'hydrogène,
 - . soit un atome d'halogène, un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alkyloxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou deux groupes méthoxy, R₃ ne pouvant toutefois être situé en position 8 quand X=-CH₂- et l'enchaînement A==B représente le motif C=CH, C=N ou CH-NH, et en position 9 quand X=-CH₂O- et l'enchaînement A==B représente le motif C=N ou CH-NH ; et
- n prend la valeur 1, 2 ou 3.

35 ainsi que leurs sels d'addition d'acide.

2. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enchaînement A==B représente le motif C=CH, X représente le groupe méthylène, R représente le noyau phényle et NR₁R₂ représente le groupe N(CH₃)₂.

3. Nouveaux dérivés selon la revendication 2, caractérisés en ce que

le couple (n , R_3) prend la valeur (1, H) ou (2, H).

4. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enchaînement $A \equiv B$ représente le motif $C=N$, X représente le groupe méthylène $-CH_2-$ et R représente un noyau phényle.

5. Nouveaux dérivés selon la revendication 4, caractérisés en ce que $n = 1$ et le couple (NR_1R_2 , R_3) prend l'une quelconque des valeurs suivantes : $(N(CH_3)_2, H)$, (méthyl-4 pipérazino, H), $(N(CH_3)_2, 7-F)$, $(N(CH_3)_2, 7-Cl)$, $(N(CH_3)_2, 7-CH_3)$, $(N(CH_3)_2, 7-OCH_3)$, $(N(CH_3)_2, 6,7-di OCH_3)$.

6. Nouveaux dérivés selon la revendication 4, caractérisés en ce que $n = 2$ et le couplé (NR_1R_2 , R_3) prend l'une quelconque des valeurs suivantes : (NH_2, H) , $(NHCH_3, H)$, $(N(CH_3)_2, H)$, $(N(CH_3)_2, 5-Cl)$, $(N(CH_3)_2, 7-Cl)$.

7. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enchaînement $A \equiv B$ représente le motif $C=N$, X représente le groupe méthylène $-CH_2-$, $n = 2$, $R_3 = H$, NR_1R_2 représente le groupe $N(CH_3)_2$ et R est un groupe choisi parmi les suivants : o-F phényle, m-F phényle, p-F phényle, o-Cl phényle, m-Cl phényle, p-Cl phényle, o-MeO phényle, m-MeO phényle, p-MeO phényle, o-Me phényle, m-Me phényle, p-Me phényle, o-NO₂ phényle, p-NO₂ phényle, o-Br phényle, cyclohexyle, pyridyl-2.

8. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enchaînement $A \equiv B$ représente le motif $C=N$, X représente le groupe méthylène $-CH_2-$ et R représente :

- soit un groupe o-F phényle, auquel cas l'ensemble (N , NR_1R_2 , R_3) prend la valeur (1, $N(CH_3)_2$, H), (1, $N(CH_3)_2$, 7-Cl), (2, NH_2 , H), (2, $NHCH_3$, H) ou (3, $N(CH_3)_2$, H),
- soit un noyau phényle, auquel cas l'ensemble (n , NR_1R_2 , R_3) prend la valeur (3, $N(CH_3)_2$, H).

9. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enchaînement $A \equiv B$ représente le motif $C = N$, X représente le groupe méthylène-oxy $-CH_2O-$ et NR_1R_2 représente le groupe $N(CH_3)_2$.

10. Nouveaux dérivés selon la revendication 9, caractérisés en ce que $R_3 = H$ et n est :

- soit égal à 1, auquel cas R est un groupe choisi parmi les suivants : phényle, o-F phényle, o-Cl phényle, m-Cl phényle, p-Cl phényle, m-F phényle, p-F phényle ;
- soit égal à 2, auquel cas R est un noyau phényle.

11. Nouveaux dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enchaînement $A \equiv B$ représente le motif $CH-NH$, X représente le groupe méthylène $-CH_2-$ ou méthylèneoxy- CH_2O- et R représente un noyau phényle.

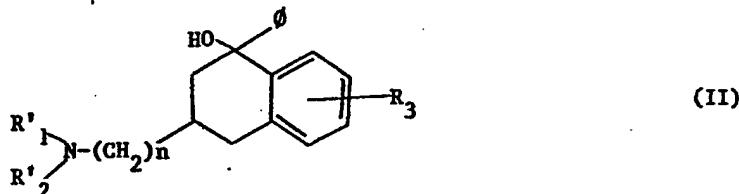
12. Nouveaux dérivés selon la revendication 11, caractérisés en ce

que NR_1R_2 représente un groupe $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_3 = \text{H}$, n étant égal à 1 ou 2 quand $\text{X} = -\text{CH}_2-$ et égal à 1 quand $\text{X} = -\text{CH}_2\text{O}-$.

13. Nouveau dérivé selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'enchaînement A==B représente le motif CH-N-COOEt, X représente un groupe méthylène $-\text{CH}_2-$, R = phényle, n = 1, $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ et $\text{R}_3 = \text{H}$.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif C=CH, caractérisé en ce qu'il consiste à déshydrater les composés de formule :

10



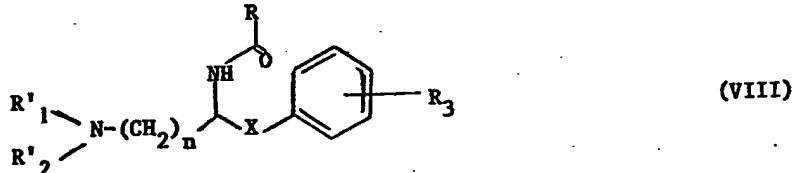
dans laquelle $\text{NR}'_1\text{R}'_2$ représente un groupe N,N-dialkylamino dont les groupes alkyle comportent chacun de 1 à 4 atomes de carbone, pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou (méthyl-4) pipérazino, n et R_3 ayant les mêmes significations que dans la revendication 1.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la déshydratation est réalisée par un acide minéral en milieu alcoolique.

20

16. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif C=N et X représente le groupe méthylène $-\text{CH}_2-$ ou méthylèneoxy $-\text{CH}_2\text{O}-$, à l'exception de ceux pour lesquels $\text{N}^{\text{R}1}_{\text{R}2}$ représente un groupe amino ou méthylamino, caractérisé en ce qu'il consiste à cycliser les composés de formule :

25



30 dans laquelle $\text{NR}'_1\text{R}'_2$ représente un groupe N,N-dialkylamino dont chacun des groupes alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone, pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou (méthyl-4) pipérazino, n, X, R et R_3 ayant les mêmes significations que dans la revendication 1.

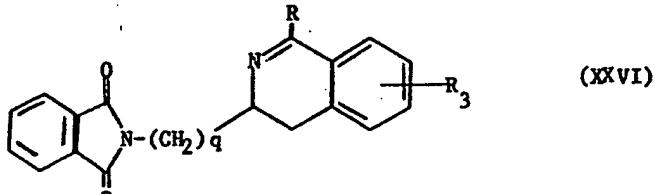
35 17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que la cyclisation est réalisée en présence d'oxychlorure de phosphore et dans un solvant inerte.

18. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A==B représente le motif C=N, X représente le groupe méthylène, n prend la valeur 2 ou 3 et $\text{N}^{\text{R}1}_{\text{R}2}$ représente un groupe amino ou méthylamino,

caractérisé en ce qu'il consiste :

- dans le cas où $\text{N}^{\text{R}_1}_{\text{R}_2}$ représente le groupe amino, en une hydrazinolyse des composés de formule :

5

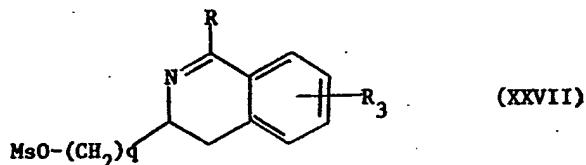


10

dans laquelle q prend la valeur 2 ou 3, R et R₃ ayant les mêmes significations que dans la revendication 1 ; et

15

- dans le cas où $\text{N}^{\text{R}_1}_{\text{R}_2}$ représente le groupe méthylamino, en une condensation en autoclave de la méthylamine avec les composés de formule :

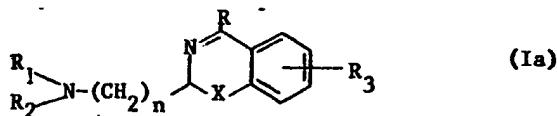


20

dans laquelle q = 2 ou 3 et R et R₃ ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

19. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A—B représente le motif CH-NH, caractérisé en ce qu'il consiste en une réduction des composés de formule particulière :

25



30

dans laquelle X, n, $\text{N}^{\text{R}_1}_{\text{R}_2}$, R et R₃ ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que la réduction est réalisée par le borohydrure de sodium.

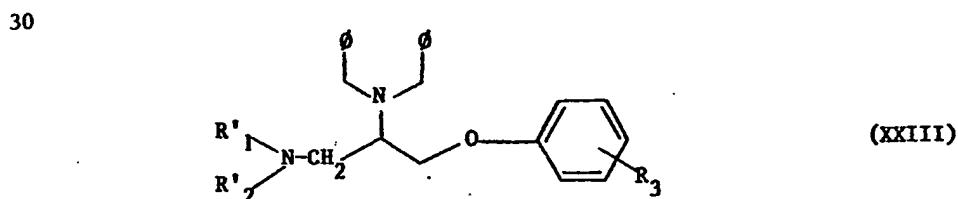
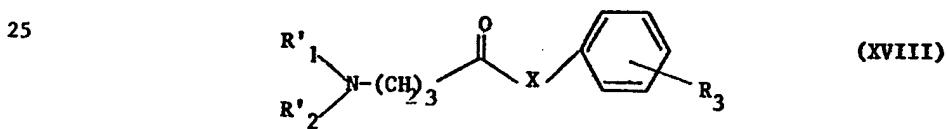
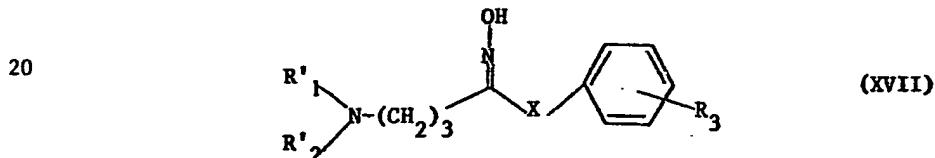
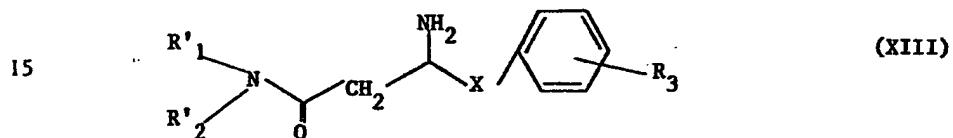
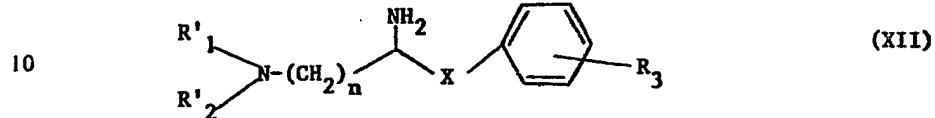
21. Procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels l'enchaînement A—B représente le motif CH-N-COOEt, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser le chloroformiate d'éthyle sur les composés de formule (I) obtenus conformément au procédé objet des revendications 19 et 20.

22. Procédé selon la revendication 21, caractérisé en ce que la condensation est effectuée en présence de triéthylamine et d'un solvant inerte tel le tétrahydrofurane.

24. A titre de médicaments utiles notamment comme analgésiques et antidépresseurs, les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.

24. A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la préparation des composés de formule (I), les composés de formule (VIII) tels que définis à la revendication 16.

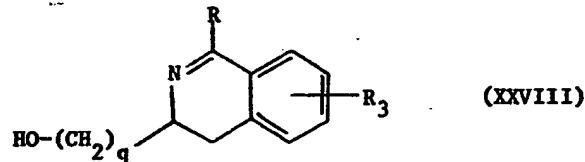
25. A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la préparation des composés de formule (I), les composés de formules :



dans lesquelles $R'_1 R'_2 N$, n, X et R_3 ont la même signification que dans la revendication 16.

26. A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la préparation des composés de formule (I), les composés de formule :

5



10 dans laquelle q = 2 ou 3, R et R_3 ayant la même signification que dans la revendication 1.